

特集：新しい時代の医療を拓くー診断と治療法の最前線ー

神経難病とゲノム医療

瓦 井 俊 孝

徳島大学大学院医歯薬学研究部医科学部門内科系臨床神経科学分野・講師

(令和元年10月28日受付)(令和元年11月25日受理)

ヒトの遺伝情報の解析技術は飛躍的に進歩し、遺伝性疾患や希少難病の原因解明に役立っている。その技術を応用して、診断のついていない患者さんの遺伝情報から診断を確定するという試みが日本でも行われるようになった。国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)においてアイラッド(Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases: IRUD: 未診断疾患イニシアチブ)が構築された。徳島大学病院は、2019年度から拠点病院としてアイラッド事業に参加しており、未診断の患者さんの遺伝子解析を依頼して実際に診断が確定した症例もある。今後、さらなる遺伝子研究の進歩により分子レベルでの病態解明が可能となり、神経難病でも最適化医療が行われる可能性がある。一方、遺伝カウンセリングは遺伝一般および検査結果に関して正しく理解すること、さらに意思決定を支援するにあたり重要な役割を果たす。

単一遺伝子病と多因子遺伝病

単一遺伝子病はメンデル遺伝病とも呼ばれており、常染色体優性遺伝、常染色体劣性遺伝、X染色体連鎖劣性遺伝といった遺伝形式をとる、いわゆる遺伝病であり原因遺伝子は一つであり遺伝子診断が可能な疾患である。例えばハンチントン病、Wilson病、Duchenne型筋ジストロフィーといった疾患である。一方、多因子遺伝病とは、多数の易罹患性遺伝子と環境因子(生活習慣)の影響で発症する疾患で非メンデル型遺伝形式をとる。疾患で言えば、高血圧症、糖尿病、アルツハイマー病といったありふれた病気である。易罹患性遺伝子としてはアル

ツハイマー病におけるアポリポ蛋白イプシロン4がよく知られている。疾患発症とは関係はないが³、薬剤の副作用と関係する Human leukocyte antigen (HLA) などとも明らかになっている。

単一遺伝子病は、1980年代より大家系を集めて疾患遺伝子が染色体のどの部分に含まれているかを多型性マーカーを使って絞り込むというポジショナルクローニングが行われてきた。2000年代後半頃より、次世代シーケンサーによる遺伝情報解析の進歩により、全てのゲノム情報を Sequence-by-Synthesis 法(SBS法)により解読できるようになった。さらにバイオインフォマティクス解析の進歩により、少人数の罹患者の遺伝情報から疾患発症の原因である遺伝バリエントを同定することが可能になった。エキソンのみならずイントロンを含めた遺伝情報、RNA シークエンス解析による転写産物のシーケンズ解析が可能になった。この技術は基礎医学研究のみならず、臨床診断の確定にも役立つようになった。このような遺伝子技術の発達により診断に至るスピードアップが可能になった。これまで臨床診断において遺伝疾患が疑われた場合、候補遺伝子を挙げて解析する手法が取られていた。しかし、次世代シーケンサーにより全ゲノム遺伝情報を解析し、そのデータから診断を確定することが可能になった。2014年にアメリカで未診断患者の診断を遺伝情報からつけるという Undiagnosis Disease Network (UDN) が組織された。2015年に日本において、AMED 事業の中に未診断疾患イニシアチブ(Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases (IRUD): アイラッド)が構築された^{1,2)}。徳島大学病院は2016年に

予想していなかった変異が偶然に見つかる (incidental findings)

遺伝性疾患である可能性が高く、候補遺伝子をいくつか挙げて変異がないかを調べることが行われているが、偶然にも全く予想しなかった結果が得られることがある。例えば、遺伝性乳がん・卵巣がん症候群の原因遺伝子である *BRCA1* に変異が認められた場合、高い確率で乳がん・卵巣がんが発症する可能性がある。本来は神経疾患の診断のために全ゲノム遺伝情報を解析したのであるが、予想しなかったがん発症遺伝子に変異が見つかるといった場合である。こうした偶然に発見された健康に重大な影響を及ぼす可能性のある所見は incidental findings と呼ばれている。遺伝学的解析を行う前の説明において、incidental findings に関しても知らせて欲しいかどうかを患者に確認する必要がある。

診断がついた症例

これまで徳島大学病院を受診し、未診断疾患イニシアチブに遺伝子解析を依頼した症例は 150 症例以上ある。この中で、診断が確定した症例は 18 あり、治療が行われた症例もある。

AIFM1 遺伝子変異による難聴・感覚性ニューロパチー症例

患者は60歳代男性である。生来健康であったが高校生頃より感音性難聴が出現する。30歳ころより四肢、体幹、顔面を含む感覚異常が出現、特に深部感覚が強く障害され、歩行が困難となる。四国の主要な病院を受診するも原因が分からないままであった。遺伝カウンセリングを行い、書面で同意を得た後に未診断疾患イニシアチブに遺伝子解析を依頼した。X 染色体にマッピングされている遺伝 *AIFM1* にこれまで報告されていないミスセンスバリエーションが見つかった。一方、これまで遺伝性末梢神経障害を呈する原因遺伝子には変異は認められなかった。臨床症状、筋生検所見、好気性運動負荷試験、バイオリンフォマティクス解析、これまで報告されている表現型を検討した結果、疾患発症の原因バリエーションと判断し

た³⁾。*AIFM1* 蛋白はミトコンドリアに局在し、酸化反応やアポトーシスに関与する蛋白である。ビタミン B2 と結合し機能を発揮することが分かっている。*AIFM1* 変異症例で脳症を呈した症例で、ビタミン B2 投与が症状改善に有効であったという報告があり、本症例でも投与を開始した。半年以上にわたるビタミン B2 投与の結果、異常感覚の軽減が得られている。早期に発見されてビタミン B2 投与が行われていたら、症状進行を抑えられていた可能性がある。*AIFM1* 関連疾患はX染色体連鎖劣性遺伝形式をとるため、血縁者の女性がキャリアとなる可能性があり、その点も遺伝カウンセリングにおいて説明した。

GLUT1 遺伝子変異による運動誘発性ジスキネジア

発端者は60歳代女性で50歳過ぎより痙性斜頸が出現しており、ボツリヌス治療を受けている。頭部 MRI で基底核に異常信号病変が認められていた。Wilson 病も鑑別診断と考えられ、肝生検を受けたが診断は確定していなかった。長男は中学生頃より下肢に異常肢位が出現、脳波異常も認められ、てんかんとして治療を受けていた。発端者において全エキソーム解析を行ったところ、Wilson 病の原因遺伝子である *ATP-7B* には変異は認められず、運動誘発性ジスキネジアの原因遺伝子である *GLUT-1* にミスセンスバリエーションが認められた。このバリエーションは、運動誘発性ジスキネジア患者においても報告されており、本症例におけるジストニアと関連があるのではないかと考えられた。もう一度、発端者ならびに長男に話を聞いたところ、運動負荷後に痛みを伴わない足関節の内反が出現し、歩行困難となったとのことであった。治療としてアストロサイトにおいてグルコースが細胞内に取り込むことができないことからケトン食治療が行われている。発端者および長男に栄養士よりケトン食治療の指導を行った。この症例のように、遺伝情報から表現型(症状)の再評価を行うこと(reverse phenotyping)は必須である。

また、予想しなかった結果が得られ、クライアントに丁寧なカウンセリングのフォローアップが必要になった症例もある。

PTEN 遺伝子変異による Cowden 症候群

発端者は10代の女性で、正常分娩であったが、成長の過程で巨頭症、小脳片側肥大が認められるようになった。また、自閉症スペクトラム、解離性障害と診断され精神科でフォローされていた。病気の原因が不明であるために、IRUDでの解析を希望された。遺伝学的解析の結果、PTEN 遺伝子に既報告の変異が見つかり PTEN 遺伝子関連疾患 (Cowden 症候群) と診断された。皮膚・粘膜、消化管、乳腺、甲状腺、中枢神経、泌尿生殖器などに良性の過誤腫性病変が多発する疾患でもあり、集学的に定期的なフォローアップが必要になった症例である。

正しい理解のためには遺伝カウンセリングは必須

遺伝情報解析技術の発達により、希少疾患の原因バリエーション同定、原因遺伝子の同定、治療薬開発への貢献など数多くの可能性がある。しかし、遺伝情報の特殊性から必ず遺伝カウンセリングが検査前後で行われることが必要条件となっている。遺伝情報には、生涯変化しないという普遍性、将来の発症を予測できる可能性(予測性)、家系で共通の情報を有するという共有性がある。また、遺伝情報は曖昧で不確実であることがあり、その理解が重要であり、遺伝カウンセリングの重要性は高まっている。遺伝情報を正しく理解するには、クライアントに認知に偏りがないように説明する必要がある。そして、共感的理解をして相談者(クライアント)の背景、理解度を考慮しつつ意思決定の援助を行うことが必須である^{4,5)}。

遺伝学的検査の目的として、①すでに発症している患者の診断が目的の場合、②非発症保因診断、発症前診断、出生前診断(いわゆる新型出生前診断:母体血胎児染色体検査(NIPT)や着床前診断)が目的の場合、③未成年者など同意能力がない者を対象とする場合、④薬理遺伝学検査、⑤多因子疾患の遺伝学的検査(易罹患性診断)などが挙げられる。それぞれの目的に合うようにカウンセリングを行うのであるが、技術的に可能か、倫理的問題はないか、クライアントにとってのメリット・デメ

リットを説明する必要がある。出生前診断、保因者診断、発症前診断の場合、各医療施設で設置されている倫理委員会での検討も必要となる。現在、新型出生前診断において、需要数の増加より十分なカウンセリングを受けずに検査を受ける事態が生じており社会問題となっている⁶⁾。

ま と め

遺伝子解析技術の発達により診断に関連する情報が短期間で得られる時代になった。診断のみならず治療法開発への道筋にもつながる可能性がある一方、検査を受ける側は結果を正しく解釈することが必須であり、検査の前後での遺伝カウンセリングは重要な役割を果たす。

謝 辞

徳島大学病院を拠点病院とする IRUD 事業は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の難治性疾患実用化研究事業、研究開発課題名:「未診断疾患イニシアチブ (Initiative on Rare and Undiagnosed Disease (IRUD)): 希少診断疾患に対する診断プログラムの開発に関する研究」代表:水澤 英洋理事長, 研究開発分担者:瓦井 俊孝」により助成金を受けて行われております。また本事業を進めるにあたり徳島大学 IRUD 事務局の三原佳美様、徳島大学病院臨床遺伝診療部の宮本容子様、吉田友紀子様にも深謝します。

文 献

- 1) Adachi, T., Kawamura, K., Furusawa, Y., Nishizaki, Y., *et al.*: Japan's initiative on rare and undiagnosed diseases (IRUD): towards an end to the diagnostic odyssey. *Eur J Hum Genet.*, **9**: 1025-1028, 2017
- 2) Adachi, T., Imanishi, N., Ogawa, Y., Furusawa, Y., *et al.*: Survey on patients with undiagnosed diseases in Japan: potential patient numbers benefiting from

- Japan's initiative on rare and undiagnosed diseases (IRUD). Orphanet J Rare Dis., 13 : 208, 2018
- 3) Kawarai, T., Yamazaki, H., Yamakami, K., Tsukamoto-Miyashiro, A., *et al.* : A novel *AIFM1* missense mutation in a Japanese patient with ataxic sensory neuronopathy and hearing impairment. J Neurol Sci. 2019, paper in press
- 4) 佐藤孝道：遺伝カウンセリングワークブック．中外医学社，東京, 2000
- 5) 千代豪昭：遺伝カウンセリングー面接の理論と技術．医学書院，東京, 2000
- 6) 日本産科婦人科学会倫理委員会母体血を用いた出生前遺伝学的検査に関する検討委員会：母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査に関する指針, 2013

Intractable neurological diseases and Genome medicine

Toshitaka Kawarai

Department of Clinical Neuroscience, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, 3-18-15, Kuramoto-cho, Tokushima city, Japan

SUMMARY

Development of techniques in genetic analysis can accelerate a discovery of genetic defects and contribute to uncovering the molecular pathogenesis in hereditary diseases, including rare and intractable neurological disorders. These techniques can be applied for clinical diagnosis in patients with undiagnosed diseases. In 2015, Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases (IRUD) was established in Japan. Tokushima University Hospital has engaged in the project since 2015. To date, more than 150 cases recruited in the institute have been subject to the genetic analysis in IRUD, and genetic defects associated with phenotype have been revealed in 18 patients. Optimal medication would be conducted based on the genotypes in near future. Considering the specificity of genome information in person, genetic counseling is indispensable pre- and post-analysis.

Key words : intractable neurological disorders, genome medicine, development of genetic analysis, Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases (IRUD), genetic counseling